

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-275058

(43)Date of publication of application : 25.09.2002

(51)Int.Cl. A61K 31/192  
A61K 31/216  
A61K 35/78  
A61P 3/10

(21)Application number : 2001-174613

(71)Applicant : WAKAYAMA PREFECTURE  
MORISHITA HIDEKO  
CHIKUNO SHOKUHN KOGYO KK

(22)Date of filing : 08.06.2001

(72)Inventor : MORISHITA HIDEKO  
ONISHI MOTOYO  
CHIKUNO TAKUO  
HOSODA ASAO  
NOMURA EISAKU  
TANIGUCHI HISAJI

(30)Priority

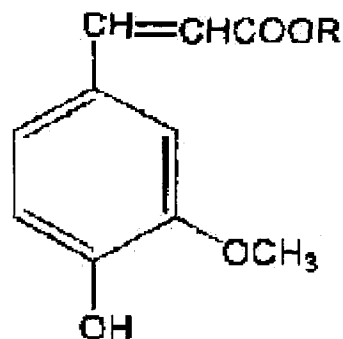
Priority number : 2001005171 Priority date : 12.01.2001 Priority country : JP

## (54) HYPOGLYCEMIC AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a hypoglycemic agent especially effective against type-I diabetes and type-II diabetes, having high safety and usable by oral administration.

SOLUTION: The hypoglycemic agent contains a compound expressed by formula (1) (R is H or an alkyl) or its pharmacologically permissible salt as an active component.



(1)

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 28.07.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2002-275058  
(P2002-275058A)

(43)公開日 平成14年9月25日(2002.9.25)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 K 31/192		A 6 1 K 31/192	4 C 0 8 8
31/216		31/216	4 C 2 0 6
35/78		35/78	U
A 6 1 P 3/10		A 6 1 P 3/10	

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願2001-174613(P2001-174613)  
(22)出願日 平成13年6月8日(2001.6.8)  
(31)優先権主張番号 特願2001-5171(P2001-5171)  
(32)優先日 平成13年1月12日(2001.1.12)  
(33)優先権主張国 日本(J P)

(71)出願人 591023594  
和歌山県  
和歌山県和歌山市小松原通1-1  
(71)出願人 501016940  
森下 比出子  
和歌山県和歌山市西高松1丁目1番地の11  
(71)出願人 591066362  
築野食品工業株式会社  
和歌山県伊都郡かつらぎ町大字新田94番地  
(72)発明者 森下 比出子  
和歌山県和歌山市西高松1丁目1番地の11  
(74)代理人 100058479  
弁理士 鈴江 武彦 (外5名)

最終頁に続く

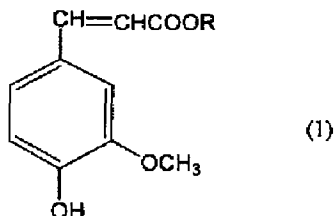
(54)【発明の名称】 血糖値降下剤

(57)【要約】

【課題】 特にI型糖尿病及びII型糖尿病の両者に対して有効な血糖値降下剤であつて、安全性が高く、経口投与が可能なものを提供すること。

【解決手段】 下記の式(1)：

【化1】

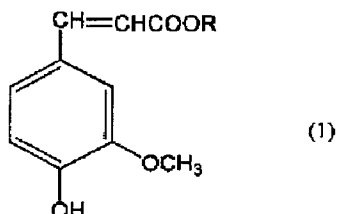


(式中、Rは水素原子又はアルキル基を表わす。)で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖値降下剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の式 (1) :

【化 1】



(式中、Rは水素原子又はアルキル基を表わす。) で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖値降下剤。

【請求項 2】 前記アルキル基が炭素原子数 1～6 のアルキル基である請求項 1 の血糖値降下剤。

【請求項 3】 前記薬学的に許容される塩がアルカリ金属塩又はアンモニウム塩である請求項 1 の血糖値降下剤。

【請求項 4】 前記アルカリ金属塩がナトリウム塩又はカリウム塩である請求項 3 の血糖値降下剤。

【請求項 5】 前記血糖値降下剤が、I 型糖尿病及び II 型糖尿病の治療及び／又は予防に対して有効である請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項の血糖値降下剤。

【請求項 6】 経口投与用の請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項の血糖値降下剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血糖値降下剤に関するものであり、詳細には、フェルラ酸、その薬学的に許容される塩およびフェルラ酸エステルからなる群から選択されるフェルラ酸又はその誘導体を有効成分として含有する血糖値降下剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年の食生活により、糖尿病患者は増加し続けている。わが国では、約 700 万人の糖尿病患者がいるといわれている。

【0003】糖尿病はインスリン依存型 (I 型) と非インスリン依存型 (II 型) に分類される。I 型糖尿病患者に対してはインスリン投与が行われている。しかしながら、インスリン投与は、注射のような非経口投与しかできないことが患者や看護者の負担になっている。また、II 型糖尿病患者に対しては運動療法や食事制限が行われているのが現状である。これらに対して、スルホニウムウレア等の薬剤が用いられているが、未だに根本的な薬物療法は確立されていない。

【0004】高血糖値が持続すると視力障害、血管等の障害、腎不全等各種の疾病を引き起こすことから、有効な薬物が望まれている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記の点に鑑みてなされたものであり、血糖値降下剤、特に I 型糖

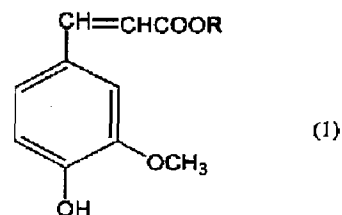
尿病及び II 型糖尿病の両者に対して有効な血糖値降下剤を提供することを課題とする。また、本発明は、安全性が高い血糖値降下剤を提供することも課題とする。さらに、本発明は、経口投与が可能な血糖値降下剤を提供することも課題とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、フェルラ酸及びその誘導体が血糖値降下作用を有し、しかもこれらが I 型糖尿病及び II 型糖尿病の両者に対して有効であること、さらに、経口投与し得ることを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は、次の血糖値降下剤を提供する。

【0007】 (i) 下記の式 (1) :

【化 2】



(式中、Rは水素原子又はアルキル基を表わす。) で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖値降下剤。

【0008】 (ii) 前記アルキル基が炭素原子数 1～6 のアルキル基である上記 (i) の血糖値降下剤。

【0009】 (iii) 前記薬学的に許容される塩がアルカリ金属塩又はアンモニウム塩である上記 (i) の血糖値降下剤。

【0010】 (iv) 前記アルカリ金属塩がナトリウム塩又はカリウム塩である上記 (iii) の血糖値降下剤。

【0011】 (v) 前記血糖値降下剤が、I 型糖尿病及び II 型糖尿病の治療及び／又は予防に対して有効である上記 (i) ないし (iv) のいずれか 1 の血糖値降下剤。

【0012】 (vi) 経口投与用の上記 (i) ないし (v) のいずれか 1 の血糖値降下剤。

## 【0013】

【発明の実施の形態】以下、本発明の血糖値降下剤について詳細に説明する。本発明の血糖値降下剤の有効成分である上記式 (1) において、Rは、水素原子又はアルキル基を表わす。Rが水素原子であるものは、フェルラ酸ともよばれる。

【0014】Rがアルキル基の場合のアルキル基には、直鎖、分岐および環状のアルキル基が含まれる。アルキル基の炭素原子数は本発明の血糖値降下剤を患者に投与した際に血糖値降下作用を奏すれば特に制限はない。本発明の血糖値降下剤を経口投与したときの胃酸等によるエステル結合の加水分解や毒性等を考慮すると、アルキル基の炭素原子数は、1～6 が好ましい。これらのアルキル基の具体例には、メチル、エチル、炭素数 3 のアル

キル基（*n*-プロピル、*iso*-プロピル及びシクロプロピル）、炭素数4のアルキル基（*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル及びシクロブチル）、炭素数5のアルキル基（*n*-アミル、*iso*-アミル、*sec*-アミル、活性アミル（2-メチルブチル）、*tert*-アミル及びシクロペンチル）、炭素数6のアルキル基（例えば、*n*-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、シクロヘキシル基等）等が含まれる。

【0015】式（1）において、-COOR基が結合する炭素原子から伸びる二重結合における立体配置は、*trans*体でも*cis*体でもよいが、米糠等に含まれる天然物由来のフェルラ酸は、*trans*体である。

【0016】本発明の血糖値降下剤の有効成分には、上記式（1）により表わされる化合物の薬学的に許容される塩も含まれる。そのような塩の一例には、式（1）のRがアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム及びカリウム）、アンモニウム塩であるものが含まれるがこれらに限定されない。

【0017】本発明の式（1）の化合物それ自体は既知の化合物であり、文献等に記載の方法に従い製造することができる。例えば、フェルラ酸は、本出願の共願人である築野食品工業（株）の出願に係る特公平7-78032号（特許第2095088号）に記載の方法に従い製造することができる。即ち、米糠からサラダ油を製造する際に排出される黒色で粘性の高い米糠ピッチから容易にかつ安価に製造することができる。式（1）のRがアルキル基であるものは、例えば、本出願の共願人である築野食品工業（株）により出願された特開平9-40613号公報に記載の方法に準じてエステル化することにより、容易に製造することができる。

【0018】本発明の血糖値降下剤は、経口投与及び非経口投与することができる。

【0019】本発明の血糖値降下剤は、式（1）の化合物をそのまま投与することもできるが、各投与経路に応じて、適切な薬学的に許容される賦形剤又は希釈剤等と組み合わせることにより薬学的製剤にすることもできる。

【0020】経口投与に適した剤型としては、固体、半固体、液体又は気体等の状態のものが含まれ、具体的には、錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【0021】本発明の血糖値降下剤を錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、溶液剤、懸濁剤等に製剤化するためには、それ自体は既知の方法を用いて、本発明の式

（1）の化合物をバインダー、錠剤崩壊剤、潤滑剤等と混合し、さらに、必要に応じて、希釈剤、緩衝剤、浸潤剤、保存剤、フレーバー剤等と混合することにより行うことができる。一例を挙げると、上記バインダーには、

結晶セルロース、セルロース誘導体、コーンスターチ、ゼラチン等が、錠剤崩壊剤には、コーンスターチ、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が、潤滑剤には、タルク、ステアリン酸マグネシウム等が含まれ、さらには、ラクトース、マンニトール等のような従来用いられている添加剤等を用いることができる。

【0022】また、本発明の血糖値降下剤は、液体、微細粉末の形態のものを、気体又は液体の噴霧剤と共に、又は必要に応じて浸潤性付与剤のような既知の助剤と共に、エアロゾル容器、ネブライザーのような非加圧容器に充填し、エアロゾル剤又は吸入剤の形態で投与することもできる。噴霧剤としては、ジクロロフルオロメタン、プロパン、窒素等の加圧ガスを用いることができる。

【0023】本発明の血糖値降下剤を非経口投与する場合、例えば、直腸投与および注射等により投与することができる。

【0024】直腸投与の場合には、例えば、坐薬として投与することができる。坐薬は、それ自体は既知の方法により、本発明の式（1）の化合物を、体温で融解するが室温では固化しているカカオバター、カーボンワックス、ポリエチレングリコールのような賦形剤と混合し、成形することにより製剤化することができる。

【0025】注射による投与としては、皮下、皮内、静脈内、筋肉内等に投与することができる。これらの注射用製剤は、それ自体は既知の方法により、本発明の式

（1）の化合物を、植物性油、合成樹脂酸グリセリド、高級脂肪酸のエステル、プロピレングリコールのような水性又は非水性の溶媒中に溶解、懸濁又は乳化し、さらに、所望により、可溶化剤、浸透圧調節剤、乳化剤、安定剤および保存料のような従来用いられている添加剤と共に製剤化することができる。

【0026】本発明の血糖値降下剤を溶液、懸濁液、シロップ、エリキシル等の形態にするためには、注射用滅菌水や規定生理食塩水、エタノール等のアルコールのような薬学的に許容される溶媒を用いることができる。

【0027】本発明の血糖値降下剤は、単一の式（1）の化合物を用いることも、複数種併用することもできる。また、本発明の血糖値降下剤は、本発明の血糖値降下剤の薬効に悪影響を及ぼさない範囲で薬学的に許容される他の活性を有する化合物と併用して薬学的製剤とすることもできる。本発明の血糖値降下剤と併用し得る化合物の一例には、イノシトール、フィチン、γ-オリザノールなど米糠由来の化合物が含まれる。

【0028】本発明の血糖値降下剤は、投与形態、投与経路、対象とする疾病の程度や段階等に応じて適宜設定、調節することができる。一例を挙げると、経口投与する場合は、有効成分として、100～600mg/kg体重/日、注射剤として投与する場合は、有効成分と

して、50～300mg/kg体重/日、直腸投与する場合は、有効成分として、50～500mg/kg体重/日に設定することができるが、これらに限定されるものではない。

【0029】本発明の血糖値降下剤は、血糖値上昇を伴ういずれもの疾病に有効である。最も代表的な疾病には、糖尿病（I型及びII型）が含まれるが、これらに限定されるものではない。本発明の血糖値降下剤は、血糖値の上昇を防ぐ作用及び上昇してしまった血糖値を降下させる作用を有する。また、本発明の式（1）の化合物は、体重増加抑制作用も有する。

#### 【0030】

【実施例】以下、本発明の実施例を説明するが、本発明は、これらの例に限定されるものではない。

【0031】＜実施例1＞ストレプトゾシン（STZ）誘発糖尿病マウスに対するフェルラ酸投与、投与後の影響

5週齢ICR雄性マウスにストレプトゾシン（STZ）を腹腔内に注射によって投与し、糖尿病を誘発させた。具体的には、5週齢ICRマウスにストレプトゾシン（STZ）を150mg/kg腹腔内に注射によって投与した。

【0032】フェルラ酸（FA）の投与量はマウスに対して600mg/kgとし、STZ投与の1時間前のマウス（4匹）に投与する方法（前投与）と、STZ投与により血糖値が上昇し、その値が500mg/dlに達したマウス（3匹）に対して、STZ投与後16日目及び23日目に投与（後投与）する方法の二種類の投与方法について検討した。フェルラ酸は、エチルアルコールに溶解した溶液の状態で、腹腔内に注射により投与した。対照群のマウス（4匹）には、STZ、フェルラ酸投与の代わりにフェルラ酸溶液と同量の生理食塩水を投与した。

【0033】血糖値の測定は、松下電子工業株式会社

表1. フェルラ酸エステルおよび塩による血糖降下（mg/dL）

試験化合物	STZ 投与前	STZ 投与後1日	STZ 投与後4日	STZ投与後 14日 試験化合物 投与	試験化合物 投与後4日
フェルラ酸エチル	115	194	393	587	413
フェルラ酸ヘキシル	141	279	487	578	388
フェルラ酸ナトリウム	126	200	515	589	507
対照群	147	137	150	165	160

【0041】上記表1の結果から明らかなように、フェルラ酸エチル、フェルラ酸ヘキシル及びフェルラ酸ナトリウムの何れを用いた場合でも、血糖降下が確認された。

【0042】＜実施例3＞STZ誘発糖尿病マウスに対するフェルラ酸、ビタミンE初期連続投与の影響  
実験条件は、次の通りである。

製の小型血糖値測定機、グルテストE（以下の実施例において同じ）を使用して行った。得られた結果を図1のグラフに示す。

【0034】図1のグラフ結果から明らかなように、STZ投与により約2週間で血糖値は500mg/dlに急上昇し、2週間以降も実験終了の5週間まで徐々に上昇を続けた。

【0035】フェルラ酸前投与群では、STZ投与群と同様に血糖値の上昇が見られたが、29日以降から血糖値の低下が認められた。フェルラ酸後投与群では、フェルラ酸を投与すると直ちに血糖値の低下が認められた。

【0036】＜実施例2＞ストレプトゾシン（STZ）誘発糖尿病マウスに対するフェルラ酸エステル及び塩投与の影響

使用動物

ICR系マウス 5週齢 雄性 1群 5匹（日本クレアより購入した）

実験方法

3日間の予備飼育を終えたマウスに、STZ（150mg/kg（0.1Mクエン酸緩衝液（pH 4.5）溶液として））を投与した。

【0037】2週間後、血糖値500mg/dl以上になったマウスに、精製水（対照群）、試験化合物（450mg/kg（95%エタノール水溶液として））、フェルラ酸ナトリウム（450mg/kg（蒸留水溶液として））を腹腔内投与し、次の日より血糖値の測定を行った。

【0038】投与した試験化合物は、フェルラ酸エチル、フェルラ酸ヘキシルおよびフェルラ酸ナトリウムである。

【0039】得られた結果を以下の表1に示す。

【0040】

【表1】

実験動物：5週齢ICR雄性マウス

（1）STZ投与群：150mg/kg、腹腔内に1回注射（エタノール溶液）

（2）フェルラ酸投与群：600mg/kg、300mg/kg、エタノール溶液、腹腔内に1回注射

フェルラ酸の投与方法：STZ投与の1時間前、5日目、7日目

(3) ビタミンE投与群：20mg/kg、エタノール溶液、腹腔内に1回注射

ビタミンEの投与方法：STZ投与の1時間前、5日目、7日目

(4) 対照群：フェルラ酸又はビタミンEの代わりに等量の生理食塩水をSTZ投与の1時間前、5日目、7日目に投与

血糖値測定：グルテストEを使用

結果を図2のグラフに示す。図2のグラフから明らかなように、フェルラ酸300mg投与群、600mg投与群とも血糖値の上昇は認められなかった。ビタミンE投与群では、5日目で200mg/dlに上昇し、さらに9日目以降は急激に上昇し、実験終了の27日目には、400mg/dlを超える高血糖状態に至った。

【0043】(実施例4) 肥満型糖尿病マウスの血糖値に対するフェルラ酸投与の影響

遺伝的に肥満になりやすいマウスでは、体重増加に伴って血糖値の上昇がみられ、いわゆるII型の糖尿病の発症が報告されている。

【0044】そこで、kkAy/Tajc、5週齢の雄性マウスにゾンデを用いてフェルラ酸(300mg/kg

表2. 飼育期間(10日間)の体重増加

	飼育開始時(g)	飼育終了時(10日後)(g)	増加量(g)
対照	33.0	38.0	+5.0
フェルラ酸投与群	32.9	34.6	+1.7
ビタミンE投与群	32.3	35.7	+3.4

【0046】上記表2及び図3の結果から明かなように、対照群に比べフェルラ酸投与群の体重増加量は、少ない。トコフェロール投与群よりもフェルラ酸投与群の方が、肥満抑制的である。餌は自由摂取であるから、摂取量が少なかったのか、食欲を抑える何らかの因子があ

表3. 血糖値の変化

	飼育開始時(mg/dl)	飼育終了時(10日後)(mg/dl)	増加量(mg/dl)
対照	372	397	+25
フェルラ酸投与群	236	223	-13
ビタミンE投与群	322	319	-3

【0048】上記表3及び図4の結果から、フェルラ酸投与後直ちに血糖値の低下が認められ、さらに血糖値上昇抑制作用も明らかである。ビタミンE投与群においても血糖値の上昇は、抑制されているが、フェルラ酸投与群ほどではない。対照群においては、体重増加に伴って血糖値の上昇が認められた。

【0049】フェルラ酸の血中グルコース制御に関与する作用機序は明確には判明していない。しかしながら、飼育開始前日に1回、胃中に投与したが、胃から小腸に送られ腸内細菌による代謝を受け、あるいは、直ちに吸収され肝臓において糖の代謝に関与したことが推測される。

g)を胃中に投与した。フェルラ酸の投与は、飼育開始時の1回のみとした。飼育中の体重増加、血糖値の変化、飼育終了時に尿糖の検出、飼育終了後、摘出した肝臓と腎臓の過酸化脂質量を測定した。

#### 【0045】実験条件

実験動物：kkAy/Tajc雄性マウス 5週齢

(1) フェルラ酸投与群(n=4、4匹中2匹は飼育途中に死亡)

300mg/kg(エタノール溶液)をゾンデを胃に挿入し1回投与

(2) ビタミンE投与群(n=4、4匹中2匹は飼育中に死亡)

(3) 対照群(n=5)、フェルラ酸溶液と等量の生理食塩水を投与

血糖値測定：グルテストEを使用

過酸化脂質量測定：TBARSを大川らの方法(ANALYTICAL BIOCHEMISTRY 95, 351-358(1978))に準じて測定得られた結果を以下の表2~4並びに図3及び4に示す。

#### 【表2】

ったのか不明であるが、II型糖尿病においては、体重の増加を抑えることが最も重要であることから、この結果には興味を持たれる。

#### 【0047】

#### 【表3】

【0050】詳細には、肝臓において貯蔵されていたグリコーゲンが代謝され、グルコースが血中に分泌される際、グルコース-6-リン酸(G-6-P)が最終生成物となる。肝臓において、G-6-Pからグルコースが排出される工程は、グルコース-6-ホスファターゼが触媒する。グルコース-6-ホスファターゼは、グルコース-6-ホスファターゼトランスロカーゼ(G-6-P-T1)、グルコース-6-ホスファターゼ及びホスフェートトランスロカーゼから構成される酵素複合体である。これらの酵素のうち、G-6-P-T1は高い選択性を有するため、肝臓のグルコース分泌を制御するための適切な標的である。

【0051】クロロゲン酸は、G-6-P-T1の弱い阻害剤であることが報告されている (Journal of Medicinal Chemistry 40, 137-145(1997))。合成クロロゲン酸誘導体は、グルコース-6-リン酸トランスロカーゼをmM又は $\mu$ Mの濃度範囲で阻害することが報告されている (Journal of Medicinal Chemistry 40, 137-145(1997)、ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, 373, 418-428(2000))。

【0052】クロロゲン酸の代謝には、2つの重要な画分が存在する。第1は、吸収されたクロロゲン酸及びその吸収された結腸代謝物に生体内トランスホメーション酵素が作用する肝臓のような組織である。第2は、微生物が未吸収のクロロゲン酸を分解する結腸である。クロロゲン酸の摂取後のヒト尿を検査すると、最も重要な代謝物は、カフェ酸、m-ヒドロキシ馬尿酸、m-クマール酸クルクロニド、及びジヒドロフェルラ酸であること

表4. 肝臓と腎臓における過酸化脂質の生成量

	過酸化脂質量 (nmol MDA/g 湿重量)	
	フェルラ酸投与群 (n=2)	ビタミンE投与群 (n=2)
肝臓	91.2 (SD=0.8)	116.2 (SD=1.9)
腎臓	421.9 (SD=66.1)	498.9 (SD=33.8)

【0055】上記表4の結果から、腎臓における酸化的ストレスの進行が著しいことがうかがえる。糖尿病の合併症として腎障害が恐れられているが、過血糖の酸化によるものであることが推測されるデータである。ビタミンEよりもフェルラ酸の方が、抗酸化活性が高いことも明らかになった。

【0056】(実施例5) 以下の処方本発明の血糖値降下剤を錠剤として製造した。

フェルラ酸 (trans)	4 mg
イノシトール	152 mg
フィチン	152 mg
γ-オリザノール	12 mg
麦芽糖	80 mg

#### 【0057】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の血糖値降下剤は、I型糖尿病のモデルであるストレプトゾトシン (STZ) マウスに対して血糖値を降下させる作用および血糖値の上昇を抑制する作用を有する。

【0058】また、本発明の血糖値降下剤は、II型糖尿病のモデルであるkkAy/TaJcマウスに対しても

が分かる。クロロゲン酸の代謝の第1段階は、カフェ酸及びキナ酸への加水分解であり、両生成物がさらに代謝されるといわれている。ヒトの尿中代謝物を測定することにより算定されるカフェ酸の吸収は、20~30%であった。カフェ酸は、10以上の代謝生成物を発生させる。ヒトのカフェ酸の代謝トランスホメーションのスキームは、Boothにより提案されている (J. Biol. Chem., 229, 51-59(1957))。フェルラ酸は、ヒトのカフェ酸の代謝経路における中心的物質である。

【0053】このような状況に鑑み、フェルラ酸およびその誘導体は、肝臓における糖代謝経路に作用することにより、血中グルコースの制御における重要な役割を果たしていると考えている。

#### 【0054】

#### 【表4】

血糖値上昇を抑制する作用を有する。また、本発明の血糖値降下剤は、I型及びII型いずれの糖尿病モデルマウスに対しても経口投与することが可能である。

【0059】さらに、本発明の血糖値降下剤の有効成分は、天然物であり、食品である米糠中に含有される成分またはそれから誘導される物質である。したがって、本発明の血糖値降下剤は、安全性の高いことが予測される。また、フェルラ酸は、従来は廃棄されることもあった米糠から製造することができるので、本発明の血糖値降下剤のコストを抑えることも可能である。

#### 【図面の簡単な説明】

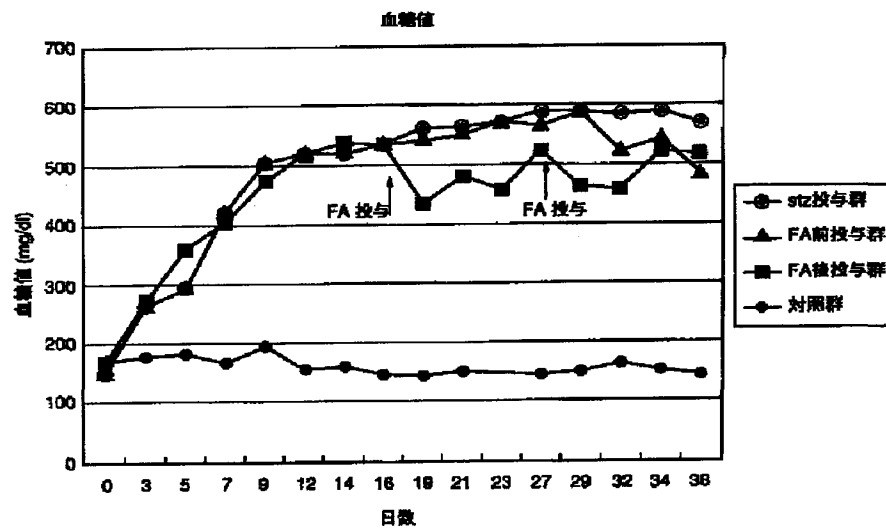
【図1】ストレプトゾシン (STZ) 誘発糖尿病マウスに対する本発明の血糖値降下剤の影響を示すグラフ。

【図2】ストレプトゾシン (STZ) 誘発糖尿病マウスに対する本発明の血糖値降下剤の影響を示すグラフ。

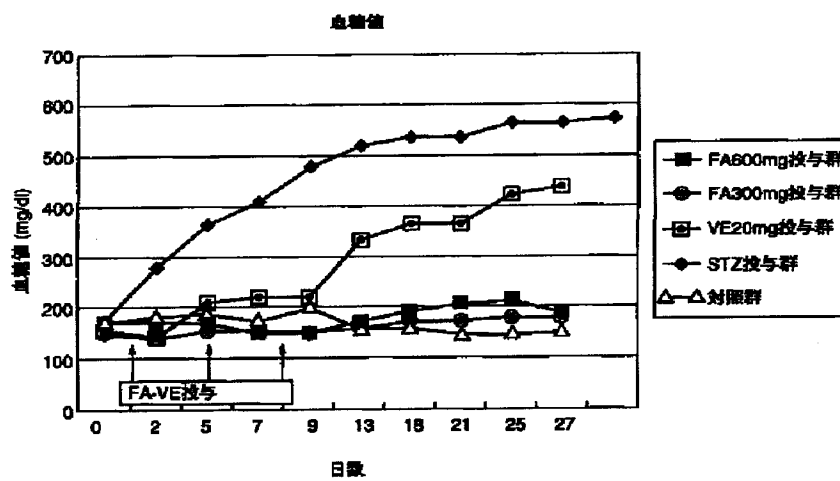
【図3】kkAy/TaJcマウスの体重に対する本発明の血糖値降下剤の影響を示すグラフ。

【図4】kkAy/TaJcマウスの血糖値に対する本発明の血糖値降下剤の影響を示すグラフ。

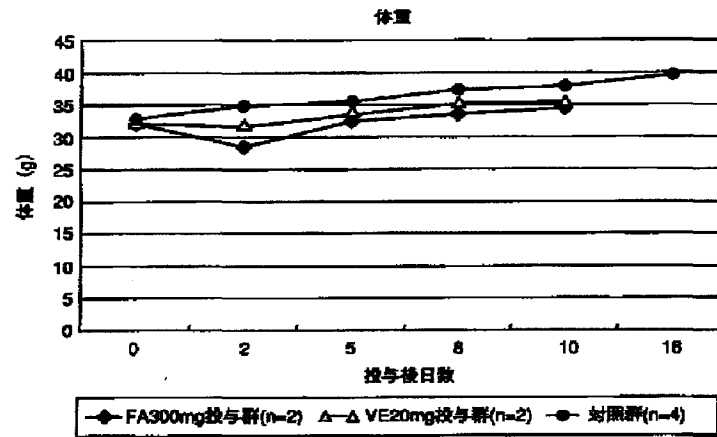
【図1】



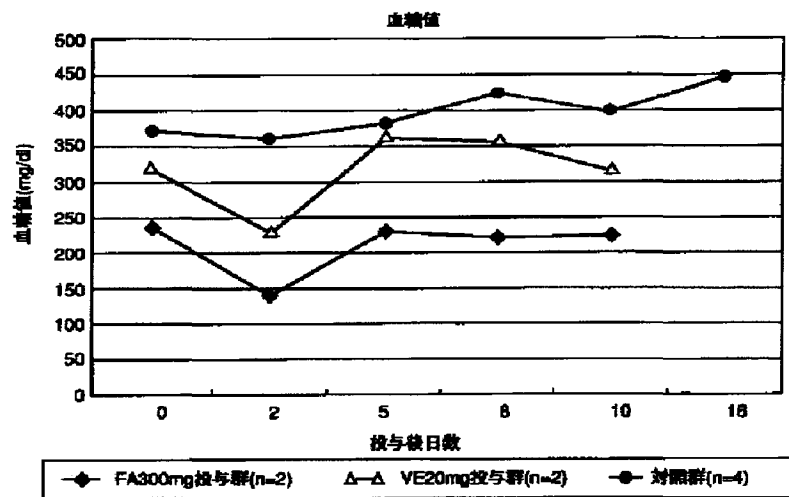
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 大西 基代  
大阪府泉佐野市鶴原956番地

(72)発明者 築野 卓夫  
和歌山県伊都郡かつらぎ町大字新田94番地  
の1

(72)発明者 細田 朝夫  
和歌山県御坊市湯川町財部92番地の3

(72)発明者 野村 英作  
和歌山県和歌山市島51番地の11

(72)発明者 谷口 久次  
和歌山県伊都郡高野口町大字名古曾170番  
地

Fターム(参考) 4C088 AB74 AC04 BA07 BA23 BA32  
MA52 NA14 ZC35  
4C206 AA02 CA03 DA21 DB20 KA12  
MA01 MA04 MA72 NA14 ZC35